

カロリー病類似の形態をとるNOD.c3c4マウス胆管細胞における遺伝子発現の網羅的解析とその病態との関連

著者	中込 悠
号	78
学位授与番号	2685
URL	http://hdl.handle.net/10097/45911

氏 名（本籍）	中 ^{なか} 込 ^{ごめ} 悠 ^{ゆう}
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 博 第 2 6 8 5 号
学位授与年月日	平 成 21 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻
学 位 論 文 題 目	カロリー病類似の形態をとる NOD.c3c4 マウス胆 管細胞における遺伝子発現の網羅的解析とその病 態との関連

（主 査）

論文審査委員	教授 下瀬川 徹	教授 土 屋 滋
	教授 海 野 倫 明	

論文内容要旨

自己免疫性胆汁うっ滞性肝疾患はいまだ不明な点の多い難治性疾患であり、最適な動物モデルがないことは病態解明が進まない大きな原因となっている。近年 NOD.c3c4 マウスが抗ミトコンドリア抗体の産生、門脈域の炎症細胞浸潤、胆管破壊など PBC (primary biliary cirrhosis : 原発性胆汁性肝硬変) に類似した特徴を持ち、さらにリンパ球移植を受けたマウスにも胆管病変が生じることが報告された。しかし、このマウスが PBC と異なる点は、著明な胆管の嚢胞状拡張が生じることであった。

本研究では NOD.c3c4 マウスに胆管拡張が生じる原因について検討するため新たな胆管細胞の分離法を開発し、まず NOD.c3c4 マウスとコントロールマウスの胆管細胞間での遺伝子発現の比較をマイクロアレイにて網羅的解析を行った。さらに、ヒト胆汁うっ滞性疾患 (PBC 及び Caroli 病) との関連について検討した。マイクロアレイの結果として、いくつかの遺伝子発現が NOD.c3c4 マウスの胆管細胞において変化していることが分かった。その中でも興味深い変化として Fas 抗原 (CD95) の発現低下が認められた。加えてこのマウスの胆管細胞では PCNA (proliferating cell nuclear antigen : 核内増殖抗原) 陽性が多数存在し、さらに TUNEL (TdT-mediated dUTP-biotin nick-end labeling) 法陰性であり、アポトーシスの低下と細胞増殖がおこなっていることが示唆された。

ヒト胆汁うっ滞性疾患である PBC の肝臓においては Fas 抗原の発現を認め、TUNEL 陽性細胞も認めたためにアポトーシスの関与が想定され、NOD.c3c4 マウスと逆の結果であった。一方、NOD.c3c4 と同様の胆管の嚢胞状変化、拡張を認める Caroli 病では Fas 抗原の発現低下を認め、NOD.c3c4 マウスと同様の結果であった。

NOD.c3c4 マウスや Caroli 病において胆管細胞の増殖、胆管の嚢胞状拡張がおこる原因のひとつとして Fas 抗原の発現低下が考えられた。さらに、アポトーシスシグナルがうまく働かない胆管細胞に対し炎症反応が惹起され、自己免疫性胆管炎や抗ミトコンドリア抗体の産生につながるのではないかと考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

自己免疫性胆汁うっ滞性肝疾患はいまだ不明な点の多い難治性疾患であり、最適な動物モデルがないことは病態解明が進まない大きな原因となっている。近年 NOD.c3c4 マウスが抗ミトコンドリア抗体の産生、門脈域の炎症細胞浸潤、胆管破壊など PBC (primary biliary cirrhosis : 原発性胆汁性肝硬変) に類似した特徴を持ち、さらにリンパ球移植を受けたマウスにも胆管病変が生じることが報告された。しかし、このマウスが PBC と異なる点は、著明な胆管の嚢胞状拡張が生じることであった。

本研究では NOD.c3c4 マウスに胆管拡張が生じる原因について検討するため新たな胆管細胞の分離法を開発し、まず NOD.c3c4 マウスとコントロールマウスの胆管細胞間での遺伝子発現の比較をマイクロアレイにて網羅的解析を行った。さらに、ヒト胆汁うっ滞性疾患 (PBC 及び Caroli 病) との関連について検討した。マイクロアレイの結果として、いくつかの遺伝子発現が NOD.c3c4 マウスの胆管細胞において変化していることが分かった。その中でも興味深い変化として Fas 抗原 (CD 95) の発現低下が認められた。加えてこのマウスの胆管細胞では PCNA (proliferating cell nuclear antigen : 核内増殖抗原) 陽性が多数存在し、さらに TUNEL (TdT-mediated dUTP-biotin nick-end labeling) 法陰性であり、アポトーシスの低下と細胞増殖がおこなっていることが示唆された。

ヒト胆汁うっ滞性疾患である PBC の肝臓においては Fas 抗原の発現を認め、TUNEL 陽性細胞も認めたためにアポトーシスの関与が想定され、NOD.c3c4 マウスと逆の結果であった。一方、NOD.c3c4 と同様の胆管の嚢胞状変化、拡張を認める Caroli 病では Fas 抗原の発現低下を認め、NOD.c3c4 マウスと同様の結果であった。

NOD.c3c4 マウスや Caroli 病において胆管細胞の増殖、胆管の嚢胞状拡張がおこる原因のひとつとして Fas 抗原の発現低下が考えられた。さらに、アポトーシスシグナルがうまく働かない胆管細胞に対し炎症反応が惹起され、自己免疫性胆管炎や抗ミトコンドリア抗体の産生につながるのではないかと考えられた。

この研究成果は新規性も含めて意義が深く、第一次審査において指摘された留意すべき点が最終審査の際には適切に修正されていた。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。

